

## TÍNH AN TOÀN CỦA DẦU CÁ VÀ ACID BÉO OMEGA-3

*Nguyễn Mai Hoa dịch*

Nguồn: **Medicines Safety Update 2010, 33(2):48-51**

Dầu cá chứa acid béo omega-3, acid eicosapentaenoic (EPA) và acid docosahexaenoic (DHA). Có bằng chứng cho thấy dạng DHA và EPA trong chế phẩm dầu cá có lợi trên tim mạch. Một số dữ liệu cho thấy những tác dụng có lợi khác của dầu cá, bao gồm tăng cường sự phát triển mắt/não ở trẻ nhỏ, có thể sử dụng trong tình trạng viêm nhiễm, cung cấp chất dinh dưỡng (trong rối loạn tiêu hóa), rối loạn sức khỏe tâm thần, bệnh Alzheimer và viêm khớp dạng thấp.

Tuy nhiên, nguy cơ chảy máu, đặc biệt là chảy máu hậu phẫu khi sử dụng dầu cá là một vấn đề cần được quan tâm. Theo kinh nghiệm, một số bác sĩ sẽ trì hoãn việc phẫu thuật và gây mê lại nếu bệnh nhân đang sử dụng dầu cá. Không có hướng dẫn lâm sàng nào cũng như chỉ có một vài gợi ý trong y văn nói về vấn đề này. Năm 2008, Thomas và cộng sự báo cáo về tình trạng chảy máu cam và dễ bầm tím khi sử dụng dầu cá. Các tác giả cho rằng dầu cá có thể có tác dụng tương tự warfarin và gây ra nguy cơ chảy máu.

Cơ chế phổ biến nhất giải thích cho đặc tính chống đông của dầu cá được biết đến là liên quan đến sự thay đổi tỷ lệ phospholipid trên màng tiểu cầu. Trên in vitro, dầu cá cạnh tranh ức chế cyclo-oxygenase (COX), do đó, ức chế acid arachidonic (ARA) trong tiểu cầu chuyển thành thromboxan A<sub>2</sub>. Dầu cá có thể làm giảm kết tập tiểu cầu do giảm nồng độ ARA trong tiểu cầu và giảm COX – đóng vai trò trung gian tạo ra thromboxan A<sub>2</sub> từ EPA. DHA có thể cũng ảnh hưởng đến sự kết tập tiểu cầu do cạnh tranh với ARA trong cấu thành màng tiểu cầu, do đó, nó làm giảm lượng ARA có khả năng tạo thành thromboxan A<sub>2</sub>. Một số cơ chế khác như giảm sự phát triển của tiểu cầu và các yếu tố đông máu cũng góp phần gây ra nguy cơ.

### Tóm lược y văn

Y văn chỉ ghi nhận 3 trường hợp có biến cố chảy máu hoặc thay đổi chỉ số xét nghiệm ở bệnh nhân dùng đồng thời dầu cá và các thuốc chống đông. Dưới đây là những bằng chứng thu được từ các bài tổng quan và thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với placebo:

Năm 1994, Leaf và cộng sự đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 551 bệnh nhân tạo hình mạch máu bằng thủ thuật tạo hình động mạch vành qua da (Percutaneous Intraluminal Coronary Angioplasty), với mục đích nghiên cứu tác dụng phòng ngừa hẹp van tim tái phát của acid béo omega-3. Các đối tượng nghiên cứu được dùng liều cao EPA và DHA hoặc placebo 14 ngày trước và 6 tháng sau khi thực hiện thủ thuật. Tất cả bệnh nhân cùng được sử dụng aspirin liều 325mg trong 6 tháng sau khi phẫu thuật tạo hình mạch vành. Kết quả là, việc can thiệp thủ thuật trên không giúp phòng ngừa hẹp van tim tái phát, đồng thời, không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về thời gian chảy máu giữa hai nhóm.

Năm 2002, Heller và cộng sự đã đánh giá tính an toàn của dầu cá ở giai đoạn hậu phẫu trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với placebo. 44 bệnh nhân trong nghiên cứu được chỉ định dịch truyền dinh dưỡng chứa liều cao acid béo omega-3 sau phẫu thuật ổ bụng. Không nhận thấy sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm thử và nhóm chứng về các biến cố chảy máu.

Năm 2007, Haris đã rà soát lại 19 thử nghiệm lâm sàng trong đó bệnh nhân phẫu thuật tim mạch hoặc chọc dò động mạch đùi được chỉ định acid béo omega-3 dùng đồng thời với các thuốc chống đông khác. Trong 14 thử nghiệm, acid béo omega-3 được chỉ định trước khi phẫu thuật 1 đến 42 ngày. Ở 5 thử nghiệm còn lại, bệnh nhân được chỉ định omega-3 sau phẫu thuật, với liều 1,4 – 21g/ngày. Kết luận được đưa ra là biến cố chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng "hầu như không phát hiện được".

Ảnh hưởng của acid omega-3 cần kê đơn (prescription omega-3 acid – POM) và aspirin lên chức năng của tiểu cầu khi dùng đơn lẻ hoặc dùng phối hợp đã được nghiên cứu bởi Larson và cộng sự năm 2008. Đây là một thử nghiệm lâm sàng mở thực hiện trên 10 người khỏe mạnh, với liệu trình 4 tuần liên tiếp nhau, trong đó, mỗi đối tượng là đối chứng của chính họ. Nghiên cứu cho thấy POM dùng đơn lẻ không có tác dụng lên sự kết tập tiểu cầu, tác dụng này chỉ có khi dùng riêng aspirin hoặc phối hợp POM và aspirin.

Năm 2009, Watson và cộng sự đã tiến hành xem xét dữ liệu của một nghiên cứu hồi cứu, trong đó 182 đối tượng trong nhóm bệnh được điều trị bằng aspirin, clopidogrel và dầu cá liều cao; còn 182 đối tượng của nhóm chứng chỉ sử dụng aspirin và clopidogrel trong khoảng thời gian trung bình là 33 tháng. Không có bệnh nhân nào ở nhóm chứng và một bệnh nhân ở nhóm bệnh gặp biến cố chảy máu (bệnh nhân ung thư trực tràng cần truyền máu). Tuy nhiên, sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê. Các nhà nghiên cứu kết luận rằng kết hợp liều cao dầu cá với aspirin và clopidogrel tỏ ra an toàn và sự phối hợp này không làm tăng nguy cơ chảy máu so với khi chỉ sử dụng aspirin và clopidogrel.

### **Quan điểm của cơ quan quản lý dược phẩm và hiệp hội tim mạch của một số quốc gia**

Ở Úc, dầu cá có trong thành phần thực phẩm chức năng và một số thuốc OTC, dưới tên "dầu cá biển omega-3". Trong cơ sở dữ liệu phản ứng có hại của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (Therapeutic Goods Administration – TGA), từ năm 1987 đến tháng 2/2010, có tổng số 92 báo cáo với 11 trường hợp mô tả biến cố chảy máu liên quan đến việc sử dụng acid béo omega-3 và dầu cá. Trong đó, chỉ có 3 trường hợp (chiếm 3,2%) nghi ngờ phản ứng có hại xảy ra do dầu cá dùng đơn lẻ (3,2%). Tỷ lệ này tương tự các dữ liệu đã được báo cáo trên thế giới. Mặc dù từ báo cáo tự nguyện phản ứng có hại, không thống kê được đầy đủ các trường hợp xảy ra, nhưng những dữ liệu trên cũng đã cho thấy nguy cơ xảy ra sự cố chảy máu liên quan đến việc sử dụng các chế phẩm dầu cá tương đối thấp và chỉ có một tỷ lệ nhỏ nghi ngờ do dầu cá trực tiếp gây ra.

Cơ quan quản lý Y tế Canada (Health Canada) cho phép các chế phẩm dầu cá được công bố nhiều tác dụng như duy trì sức khỏe tốt, bảo vệ tim, hỗ trợ giảm triglycerid huyết thanh và tăng cường cân bằng tinh thần có lợi cho sức khỏe. Không có bất kỳ sự cảnh báo, thận trọng, chống chỉ định hay phản ứng có hại nào được đề cập đến trong chuyên luận của sản phẩm này vào tháng 6/2009.

Năm 2004, Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration) phê duyệt những tác dụng của dầu cá như sau: "Những nghiên cứu cung cấp nhiều thông tin hữu ích nhưng chưa đi đến được kết luận cuối cùng rằng sử dụng EPA và acid béo omega-3 DHA có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh mạch vành". Đồng thời, cũng khuyến cáo, "Thực phẩm chức năng không nên khuyến cáo hoặc chỉ dẫn trên nhãn về liều dùng EPA và DHA hàng ngày vượt quá 2g".

Năm 2008, Hội Tim mạch Quốc gia Úc (National Heart Foundation of Australia) đưa ra tổng quan khuyến cáo về việc sử dụng kết hợp EPA và DHA thông qua acid béo omega-3 hoặc dầu cá như sau: sử dụng EPA và DHA ở người lớn giúp giảm nguy cơ mắc các bệnh mạch vành, phụ nữ dự định mang thai, đang mang thai hoặc cho con bú, trẻ em, người lớn đã được chẩn đoán mắc các bệnh mạch vành, người lớn có chỉ số lipid máu bất thường. Bài tổng quan không đề cập đến khả năng có ảnh hưởng rõ rệt lên quá trình đông máu của dầu cá và những lưu ý thận trọng khi sử dụng các sản phẩm này.

Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association) cũng đưa ra khuyến cáo tương tự. Theo đó, bệnh nhân sử dụng liều cao acid béo omega-3 cần có sự theo dõi của cán bộ y tế và dùng liều cao có thể gây ra chảy máu ở một số người.

Trong tờ rơi thông tin về dầu và chất béo, Hội Tim mạch Anh (British Heart Foundation) cho rằng sử dụng acid béo omega-3 giúp bảo vệ tim mạch. Tuy nhiên, tổ chức này cũng lưu ý bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ khi sử dụng đồng thời warfarin và chế phẩm dầu cá do nguy cơ chảy máu có thể xảy ra.

### **Kết luận**

Các dữ liệu liên quan đến nguy cơ chảy máu khi sử dụng dầu cá cho thấy sự tăng nguy cơ chảy máu trên lý thuyết không được thể hiện rõ ràng trong các kết quả nghiên cứu tiến hành trên người. Mặc dù chưa có đầy đủ dữ liệu hệ thống về tính an toàn của các chế phẩm này nhưng các cơ quan quản lý dược phẩm cũng nên cân nhắc về tính an toàn của các sản phẩm chứa dầu cá và acid béo omega-3 trong thông tin sản phẩm.

Mặt khác, cán bộ y tế nên lưu tâm về nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống đông và dầu cá.

Năm 2007, trong bài báo mang nhan đề "Xem xét tính an toàn của liệu pháp acid béo omega-3", tác giả Bays có đưa ra một số gợi ý sau:

Ngừng sử dụng dầu cá liều cao khi có bệnh chảy máu cấp tính, ví dụ trường hợp trong và ngay sau đột quỵ xuất huyết hoặc ở bệnh nhân đang mắc hoặc có nguy cơ cao bị đột quỵ xuất huyết.

Ngừng sử dụng dầu cá 4-7 ngày trước khi sử dụng thuốc/phẫu thuật cấp thiết có nguy cơ cao gặp biến chứng chảy máu, như sử dụng aspirin, warfarin và clopidogrel. Mặc dù vậy, truyền dịch dinh dưỡng dầu cá sau phẫu thuật ổ bụng đường như không làm tăng rõ rệt biến cố chảy máu trên lâm sàng và thường được coi là an toàn, thể hiện trên chức năng đông máu và chức năng của tiểu cầu.

Cần nhắc khả năng ngăn ngừa huyết khối và lợi ích trên tim mạch khi bắt đầu sử dụng dầu cá trong giai đoạn hậu phẫu.